

سلام افلا



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

دانشکده پزشکی

گزارش نهایی طرح تحقیقاتی (یا پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی) :

**بررسی تاثیر لتروزول در هایپرپلازی اندومتر در خانم های قبل
از یائسگی در بیماران مراجعه کننده به درمانگاه تخصصی
ابوالفضل در سال ۱۳۹۱-۱۳۸۹**

دانشجو

فاطمه صفی نژاد

استاد راهنما

دکتر الهام رحمانی - استادیار گروه زنان و زایمان

استاد مشاور

دکتر شهناز احمدی- دانشیار گروه زنان و زایمان

دکتر نیلوفر معتمد- دانشیار گروه پزشکی اجتماعی

این طرح با تصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات
بهداشتی درمانی بوشهر اجرا گردیده است.

مرداد ماه ۱۳۹۱

تقدیم به

پدرم

مایه صبر و شکیبایی

مادرم

آرامش بخش وجود من

و

خواهران و برادرانم

بهترین دوستان من در زندگی،

که همیشه یار و همراهم بوده اند

و

تقدیم به

آنان که با دردشان

نه درمان، بلکه زندگی را آموختم

باشد که پاره های زندگی من نیز

نه درمان، که مرهمی ناچیز بر رنجشان باشد.

با سپاس فراوان از:

استادان گرامی و ارجمند، سرکار خانم دکتر الهام رحمانی که پیوسته و در تمام مراحل یاورم بوده
اند و همچنین سرکار خانم دکتر نیلوفر معتمد و سرکار خانم دکتر شهناز احمدی که مرا در انجام این طرح
همراهی کرده اند.

همچنین کمال تشکر و قدردانی از برادر بزرگم جناب آقای دکتر اسماعیل صفی نژاد را دارم که همواره
پشتیبان من در تمام مراحل زندگی هستند.

عنوان	صفحه
فصل ۱ مقدمه.....	۱
۱-۱ کلیات.....	۲
۱-۱-۱ بافت شناسی.....	۳
۱-۱-۲ فیزیولوژی دوره پرودی.....	۳
۱-۱-۳ خونریزی واژینال نامنظم.....	۴
۱-۱-۴ تقسیم بندی انواع هایپرپلازی.....	۴
۱-۱-۵ دلایل ایجاد بافت هایپرپلاستیک.....	۶
۱-۱-۶ روش های تشخیصی و ارزیابی هایپرپلازی.....	۶
۱-۱-۷ درمان دارویی هایپرپلازی.....	۷
۱-۱-۸ لتروزول چیست؟.....	۸
۱-۱-۹ معرفی خانواده مهارکننده آروماتاز.....	۹
۱-۱-۱۰ ویژگی لتروزول.....	۱۰

۱-۱-۱۱	استفاده از لتروزول در درمان هایپرپلازی اندومتر.....	۱۱
۱-۲	بیان مسئله و ضرورت اجرای طرح.....	۱۲
۱-۳	اهداف و فرضیات.....	۱۴
۱-۳-۱	اهداف اصلی.....	۱۴
۱-۳-۲	اهداف فرعی.....	۱۴
۱-۳-۳	اهداف کاربردی.....	۱۵
۱-۳-۴	فرضیات یا سوالات پژوهشی.....	۱۵
فصل دوم:	مروری بر متون.....	۱۶
فصل سوم:	مواد و روش کار.....	۲۰
۳-۱	مواد و روش کار.....	۲۰
فصل چهارم:	نتایج.....	۲۴
فصل پنجم:	بحث و نتیجه گیری.....	۳۶
۵-۱	بحث.....	۳۶
۵-۲	نتیجه گیری.....	۴۱

۴۲	۳-۵ پیشنهادات.....
۴۲	۴-۵ محدودیت ها.....
۴۵	۶- منابع.....
۵۰	۷- مقاله فارسی.....

چکیده

بررسی تاثیر لتروزول درهایپرپلازی اندومتر درخانمهای قبل ازیائسگی در بیماران مراجعه کننده به درمانگاه

تخصصی ابوالفضل در سال ۱۳۸۹-۱۳۹۱

زمینه:

این مطالعه بررسی مقایسه ای تاثیر لتروزول و مدروکسی پروژسترون در هایپرپلازی ساده اندومتر بدون آتیبی در خانم های قبل از سن یائسگی است.

مواد و روش کار:

۴۰ بیمار با خونریزی واژینال نامنظم وبا تشخیص پاتولوژی هایپرپلازی ساده بدون آتیبی وارد مطالعه شدند. به طور تصادفی به ۲ گروه تقسیم شدند. گروه الف شامل ۲۰ بیمار بوده که روزانه ۲/۵ میلی گرم لتروزول برای ۳ ماه دریافت کردند و گروه ب هم شامل ۲۰ بیمار بوده که روزانه ۱۰ میلی گرم مدروکسی پروژسترون به مدت ۱۰ روز در هر ماه برای ۳ ماه دریافت کردند. سونوگرافی ترانس واژینال و سطح پایه استرادیول سرم قبل از درمان و ۳ ماه بعد از درمان انجام شد. همچنین همه بیماران پایان درمان از لحاظ پاتولوژی و میزان خونریزی واژینال ارزیابی شدند.

نتایج

درصد کاهش ضخامت اندومتر بین دو گروه تفاوت معناداری نداشته ولی درصد کاهش میزان استرادیول

سرم در گروه مدروکسی پروژسترون ۳۷٪ و در گروه لتروزول ۴۲٪ میباشد که با $p\text{ value}=0.74$ تفاوت

معنادار نمی باشد. بعد از درمان وضعیت قاعدگی در گروه لتروزول ۹۰-۸۰٪ و در گروه مدروکسی پروژسترون

۷۰-۶۵٪ نرمال شده که بین قبل و بعد از درمان تفاوت معناداری بوده است.

نتیجه گیری: لتروزول در درمان هایپرپلازی ساده اندومتر در بیماران که عدم تحمل مدروکسی پروژسترون رادارند و یا با مصرف آن دچار عوارض دارو (تغییرات خلق، واسکولار و متابولیک) شده اند، جایگزین مناسبی خواهد بود.

واژه های کلیدی: لتروزول، مدروکسی پروژسترون، استرادیول، ضخامت اندومتر، وضعیت قاعدگی

فصل اول

مقدمه

۱-۱ کلیات :

۱-۱-۱ بافت شناسی:

رحم عضوی گلابی شکل با دیواره عضلانی ضخیم است. از سه لایه اصلی تشکیل شده است

پری متریوم = لایه ای همبندی در خارج رحم است که با رباط هایی ممتد می گردد. این لایه در برخی

مناطق توسط سلول های مزوتلیال پوشیده شده است که آن را سروز و در نواحی محدودتری فاقد این

سلول ها است و آن را ادونتیشیا می نامند.

- میومتر = لایه ای عضلانی و پرعروق است.

- آندومتر = مخاطی پوشیده از لایه اپیتلیوم استوانه ای ساده است.

این سه لایه در ادامه لایه های هم نام خود در لوله رحم قرار گرفته اند. ضخامت و ساختار آندومتریوم

بیشتر از مخاط لوله های رحمی و تحت تاثیر هورمون های تخمدانی می باشد.

آندومتریوم = آستر مخاط یا بافت همبند استرومایی ، آندومتریوم از رشته های کلاژن نوع III و فیبروبلاست

فراوان و ماده زمینه ایی تشکیل شده است. اپی تلیوم استوانه ایی ساده پوشاننده آن دارای دو نوع سلول مژه

دار و ترشچی است که سلول های اخیر پوشش غدد فراوان لوله ای رحم را می سازند این غدد تمام طول

آندومتر را طی می کنند. آندومتر را می توان به دو لایه فرعی تقسیم کرد :

۱- لایه ی قاعده ایی = مجاور میومتر ، شامل آستر مخاط پر سلول و بخش قاعده ای غدد رحمی.

۲- لایه عملکردی سطحی = که بخش اسفنجی و کم سلول آستر مخاط غنی از ماده زمینه ایی بیشتر طول

غدد رحم و اپی تلیوم سطحی را شامل می گردد. لایه عملکردی در هنگام چرخه قاعدگی دستخوش

تغییرات فاحش می شود ولی لایه قاعدگی نسبتاً بدون تغییر باقی می ماند.

عروق خونی اندومتر ، عروقی مارپیچی اند که نقش مهمی در ریزش بخش فانکشنال اندومتر در زمان

قاعدگی دارند. (۱)

۲-۱-۱ فیزیولوژی دوره پرودی:

دوره پرودی نرمال عبارتست از متوسط فاصله ۲۸ روز (روز $6 \pm$) با متوسط طول ۴ روز (۳-۲± روز).

مقدار خون از دست رفته تقریباً ۳۰ سی سی در هر سیکل است با حدود بالای نرمال ۸۰-۶۰ سی سی (۳)

و (۲). دوره پرودی طبیعی در طول مدت زمان و مقدار خونریزی تفاوت دارد. دوره پرودی تمایل به

خونریزی نامنظم در ۲ سال اول بعد از منارک و ۳ سال قبل از منوپاز دارد. اکثر زنان تغییرات نرمال در

طول و زمان دوره پرودی دارند. (۳) دوره پرودی طبیعی از زنی به زن دیگر در طول، مدت زمان و مقدار

خونریزی متفاوت است. (۳) شرح حال و معاینه فیزیکی کامل تعداد زیادی از اختلالات را در تشخیص

افتراقی قرار می دهد. (۲) فهمیدن اتیولوژی و پاتولوژی AUB برای تشخیص دقیق DUB و اجازه دادن

شناخت درمان و ارجاع مشکل خونریزی اورژانس لازم است. (۴)

۳-۱-۱ خونریزی واژینال نامنظم:

خونریزی واژینال نامنظم، با هر نوع خونریزی واژینال که در هر زمانی از سیکل اتفاق بیفتد ، مشخص می

شود. این یک علامت شایع در زنانی است که به دنبال مراقبت ژنیکولوژی هستند. (۵) خونریزی رحمی

غیر طبیعی به هر نوع خونریزی در طول یک ماه که از نظر زمان و فاصله خونریزی نامنظم است ، می گویند (۲ و ۳)

خونریزی نامنظم بیش از ۲۰ درصد ویزیت های ژنیکولوژی را شامل می شود (۳) که می تواند به وسیله خونریزی رحمی بیش از حد که منظم است (منوراژی) ، خونریزی سنگین که از لحاظ زمانی نامنظم است (متروراژی) یا ترکیب هر دو (منومتروراژی) باشد.

می تواند همچنین به صورت خونریزی بینابینی یا خونریزی دوره ایی پراکنده (الیگو منوره) نیز باشد. (۲) خونریزی رحمی غیرطبیعی در زنان اواخر سنین باروری نیاز به بررسی دارد. (۴) ارزیابی تشخیص و درمان مناسب ضایعات پیش سرطانی آندومتر در طی سالیان دراز به عنوان یک مشکل در بین متخصصان آسیب شناسی و ژنیکولوژی مطرح می باشد . (۶)

خیلی از زنان یک پاتولوژی داخل رحمی دارند که نیاز به رویه جراحی دارد ، ضخامت آندومتر در زنان سنین باروری تحت تاثیر هورمون های داخلی و خارجی قرار می گیرد . (۴) هایپر پلازی آندومتر یک بیماری وابسته به استروژن است (۶ و ۷) که ممکن است با خونریزی رحمی غیر طبیعی بروز کند. (۶)

۴-۱-۱ تقسیم بندی انواع هایپرپلازی:

* ترم هایپر پلازی آندومتر درگیری غدد استرومای آندومتر را شامل می شود. (۸ و ۹) که از یک وضعیت فیزیولوژیک تشدید شده تا کارسینوم در جا متغیر است. (۹) این شرایط به طور شایع نشان می دهد که تنها دلیل رسیدگی به خونریزی قاعدگی درمان است. (۸)

هایپر پلازهای که از نظر بالینی اهمیت دارند معمولاً در زمینه یک آندومتر پرولیفراتیو در نتیجه تحریک طولانی استروژن در غیاب نفوذ پروژستین ایجاد می شوند. هایپر پلازهای آندومتر به دلایل زیر از نظر بالینی اهمیت دارند: ممکن است موجب خونریزی غیر طبیعی گردند، ممکن است با تومورهای تخمدانی مترشح استروژن همراه باشند، ناشی از درمان هورمونی باشند، پیش از سرطان آندومتر و یا همزمان آن روی دهند. جدیدترین طبقه بندی که توسط انجمن متخصصین پاتولوژی مربوط به طب زنان مورد تأیید قرار گرفته، بر اساس خصوصیات ساختمانی، و سلول شناسی و مطالعات دراز مدتی تهیه شده که منعکس کننده سیر طبیعی ضایعات می باشد. (۹)

ضایعات هایپر پلازی ساده با افزایش تعداد غدد یا غدد اتساع یافته و یا کیستیک با شکل گرد و تا اندازه ای نامنظم و بدون هیچ آتپیی سلولی مشخص می شود که تنها ۱٪ به سمت سرطان پیشرفت می کنند. هایپر پلازی کمپلکس مشخص می شود با غدد دارای طرح نامنظم و ساختار پیچیده مشخص بدون هیچ آتپیی سلولی که ۳٪ آن ضایعات به سمت سرطان پیشرفت می کنند.

وقتی تغییرات غددی در هایپر پلازی ساده مشاهده می شود ولی در بافت شناسی آتپیی دیده می شود ضایعات به صورت هایپر پلازی ساده همراه به آتپیی طبقه بندی می شود و ۸٪ به سمت سرطان پیشرفت می کنند.

هایپر پلازی کمپلکس همراه با آتپیی زمانی تشخیص داده می شود که تغییرات غددی در هایپر پلازی کمپلکس مشاهده شود همراه با بافت شناسی آتپیک، در این وضعیت ۲۹٪ موارد به سمت سرطان پیشرفت می کنند. (۸ و ۹) در کل هایپر پلازی آتپیک درمان نشده، حدود ۲۵٪ خطر پیشرفت به سمت سرطان را دارد، بنابراین درمان هایپر پلازی آتپیک در زنان مسن هیستریکتومی است. (۱۰)

به نظر می رسد که اغلب هایپرپلازی ها ثابت باقی مانده (۱۸٪) و یا پسرفت نموده (۷۴٪). استعداد پیش بدخیمی هایپرپلازی تحت تاثیر سن ، بیماری زمینه ای تخمدان ، بیماری اندوکراین، چاقی و مواجهه با هورمون برونزاد می باشد. (۹) سرطان اندومتر شایع ترین سرطان در سیستم باروری زنان است. (۵) در زنان کمتر از ۴۰ سال بیماری شایعی نیست و تنها ۱۰-۳٪ کار سینوم اندومتر در این سن اتفاق می افتد .

(۹)

۵-۱-۱ دلایل ایجاد بافت هایپرپلاستیک:

علت اصلی هایپرپلازی اندومتر استروژن است. (۷) استروژن از جمله هورمون های مهم موجود در بدن زنان است. در زنان قبل از یائسگی $\beta - 17$ استرادیول (استرادیول یا E2) به وسیله تخمدان تولید می شود ، این استروژن کیفیت بالایی دارد . (۴۶) چاقی شایع ترین و مهم ترین عامل برای پیشرفت هایپرپلازی اندومتر و سرطان اندومتر است . (آندروژن توسط آروماتاز به استروژن تبدیل می شود. این آنزیم اصلی در بافت چربی ذخیره می شود. (۷)

۶-۱-۱ روش های تشخیص و ارزیابی هایپرپلازی:

سونوگرافی ترانس واژینال برای تخمین سایز رحم ، ضخامت اندومتر و هر پاتولوژی در آدنکس و رحم استفاده می شود. (۶) تعداد محدودی از مطالعات کاربرد اندازه گیری ضخامت اندومتر برای بررسی خونریزی قبل از یائسگی را گزارش داده اند. این مطالعات حساسیت و ارزش پیشگویی مثبت ۸۰-۹۰٪ برای سونوگرافی ترانس واژینال در همانند سازی میوم ساب موکوزال و دیگر بیماری داخل رحمی نشان می دهند. (۴)